

平成 22 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19591128

研究課題名（和文）造血幹細胞移植治療の合併症の評価と克服に関する研究

研究課題名（英文）Evaluation and treatment for complications of hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

日野 雅之（HINO MASAYUKI）

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50244637

研究成果の概要（和文）：

本研究では、造血器疾患治療による呼吸・循環器系合併症の克服をめざし、バルサルタン（アンギオテンシン II 受容体拮抗薬）によるアドリアマイシンの慢性心毒性予防効果に関する臨床試験の実施および心機能低下症例に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植法、心臓合併症の予測因子としての心拍変動解析が有用性、同種造血幹細胞移植後の遅発性非感染性肺合併症の発症予測因子としての血清 Surfactant Protein D（SP-D）の有用性、健常ドナーのアフェレーシス時の有害事象の予測における心拍変動解析の有用性を示した。

研究成果の概要（英文）：

In this study, clinical trial of angiotensin II receptor blocker, Valsartan, to prevent chronic cardiotoxic damage following standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone ± rituximab was performed. This study shows that (1) reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation (RIST) is well-tolerated in patients with cardiac dysfunction; (2) monitoring HRV may be useful in predicting cardiac events after RIST; (3) serum SP-D level before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a useful, noninvasive predictor for the development of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) and idiopathic pneumonia syndrome (IPS); (4) heart rate variability analysis is useful in evaluating and predicting the adverse effects of cardiovascular complications in peripheral blood stem cell harvest.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：造血幹細胞移植、合併症、ドナー、心拍変動解析、心臓、肺

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は、造血器悪性腫瘍に対して治療が望める治療法として、治療成績の改善に貢献し、さらに骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植の導入をはじめとした種々の移植法の開発により高齢の患者や合併症を有する患者に対しても移植適応の拡大を目指して研究が進められた。しかし、同種移植には数々の合併症があり、致死率の高い合併症や長期にわたる合併症の克服に関してはめざましい改善はなく、患者の生活の質（QOL）は必ずしも向上しておらず、患者にとって優しい医療とはいえない。また、同種移植治療は高度な医療設備と医療技術を要する医療であり、知識と経験を有した移植治療の経験を有する血液内科医が複数常勤しているような限られた施設でのみ実施可能であった。

2. 研究の目的

本研究では、造血幹細胞移植治療の合併症を評価し、克服することを目的として、呼吸・循環器系の合併症の予測法と予防法、治療法の確立をめざし、慢性心毒性に対する予防効果、急性心毒性予防効果、同種移植後の肺合併症の発症予測、病態との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

1) 無治療の非ホジキンリンパ腫 150 例を対象にアントラサイクリン系抗がん剤による慢性期の心筋障害に対するアンジオテンシン II タイプ I 受容体阻害剤の予防効果についてランダム化比較臨床研究（介入研究）を施行し、自覚症状および心臓超音波検査、心電図検査、血清学的マーカー（BNP、ANP、トロポニン I および T）などのパラメーターを測定し、解析した。

2) 骨髄非破壊的造血幹細胞移植（RIST）は高齢者・臓器障害のある患者に対して移植を可能にする治療法として開発された。しかし心機能低下をはじめ、肺・腎・肝機能低下等の個々の臓器障害患者に対するまとまった報告は少ない。本研究では心機能低下例に対する RIST の安全性を検討すると共に、心臓超音波検査、心電図検査、心拍変動解析（MemCalc）、血清学的マーカーなどのパラメーターを測定し、心機能の評価した。

3) 同種造血幹細胞移植後の遅発性非感染性肺合併症は移植後 3 ヶ月以上経過した患者に

おいて出現し、致死的で、大きく患者の QOL を損ねる合併症と認識されている。中でも閉塞性細気管支炎（BO）及び特発性肺症候群（IPS）の予後は悪く、有効な治療法は未だ確立されているとは言えない。本研究では BO 及び IPS 発症予測因子としての血清 Surfactant Protein D（SP-D）、SP-A、KL-6 の有用性について検討した。

4) 同種造血幹細胞移植にはドナーが不可欠であるが、同種末梢血幹細胞採取にはごく稀に致命的な合併症が報告されている。本研究では、末梢血幹細胞採取時に、交感神経と迷走神経のバランスと自律神経の心血管制御を反映する心拍変動を解析し、アフエレーシスに伴うドナーのリスクを検討した。

臨床研究はヒトを対象とする医学研究の倫理的原則（ヘルシンキ宣言）および疫学研究の倫理指針を遵守し、試験審査委員会を設置し、研究計画書、同意文書の作成を行い、当該施設の倫理審査委員会の承認を得た後、インフォームドコンセントが得られた患者で実施する。

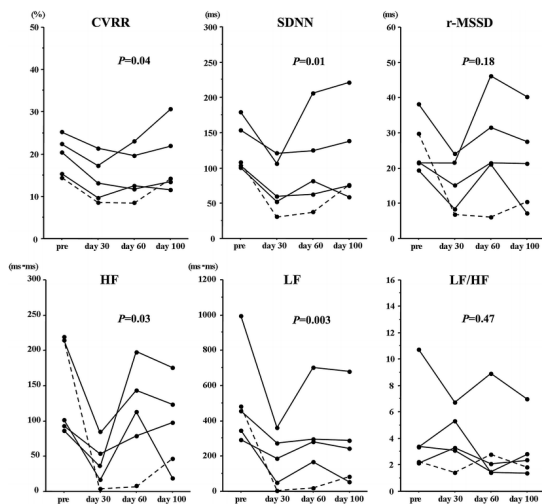
日野（研究代表者）は臨床研究を総括し、中前（分担研究者）はデータの統計解析、高（分担研究者）は検査を担当する。

4. 研究成果

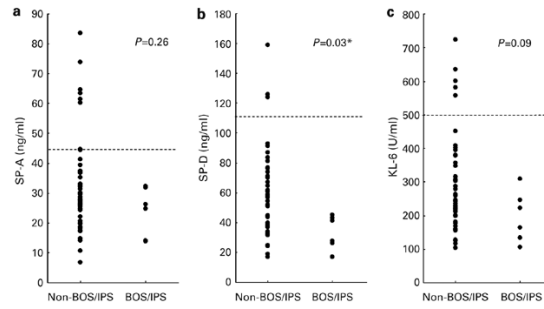
1) 無治療のびまん性大細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、末梢 T 細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫のうち書面で同意が得られた症例 150 例（予定症例数）を登録し、バルサルタン投与群と非投与群に最小化法により無作為に割り付け、CHOP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、アドリアマイシン、ブレドニゾロン）+リツキシマブ（B 細胞リンパ腫のみ）6 クール施行期間中投与し、治療前、3 クール終了後、6 クール終了後に心エコー検査、心電図検査、血液検査を施行した。現在登録症例の観察期間中で、解析は 9 月の予定であり、抗がん剤の慢性心毒性の予防法の開発により、患者の QOL の向上が期待される。

2) 移植前に心機能低下を認めた血液疾患患者 5 例に対し移植前、移植後 30 日・60 日・100 日時点で各種検査にて心機能の評価し、同時に心拍変動解析を行い自律神経機能の評価を行った。1 例に心不全の合併を認めたが治療により改善し、心機能低下症例におい

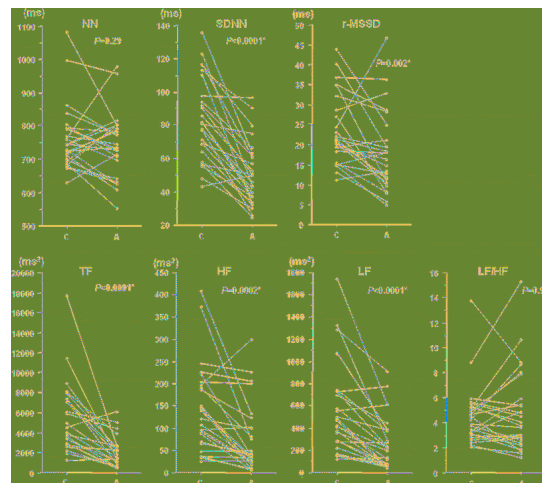
でも RIST はある程度安全に施行可能であると考えられた。移植前および移植後 100 日目までの間、心電図、心エコー、心プルシニチ、血清マーカーおよび心拍変動の変化を評価し解析したところ、全ての患者で有意な心機能の改善を認めなかったが、心拍変動の時間領域解析において、SDNN および CVRR が移植後 30~60 日目まで有意な低下を認めた ($P=0.04, 0.01$)。同様に、心拍変動の周波数領域解析においても、LF および HF において有意な一時的低下を認めた ($P=0.003, 0.03$)。移植後急性心不全を発症した患者において移植後 30~60 日目の SDNN、CVRR、rMSSD、LF および HF は他の患者と比べ最も低値であった。本研究より、a) RIST は心機能低下患者に対しても十分許容で、b) 心拍変動測定は RIST 後心イベントの予測に役立つ可能性が示唆されたことで、今後、心合併症を有する患者に対してもより安全に移植が実施できる事が期待できる。



3) 文書で同意を得た同種移植患者 56 例を対象に移植前に呼吸機能検査、血清 SP-D、SP-A、KL-6 の測定を行なった。移植後 3 ヶ月以上経過した時点で、5 例が BO を発症し、2 例が IPS を発症した。発症中央日は移植後 303 日 (100~452) と 117 日 (95~153) であった。これらの患者では SP-A および KL-6 は非発症症例に比して変化を認めなかったが、SP-D 値は有意な低下を認め ($p=0.03$)、移植前 SP-D 値を測定することにより、BO および IPS 発症の高リスク患者を予測し、悪化する前に対応することが可能となり、移植患者の予後の改善に寄与できる可能性が期待できる。



4) 末梢血幹細胞採取時に、交感神経と迷走神経のバランスと自律神経の心血管制御を反映する心拍変動を解析するため、文書で同意を得た血縁同種ドナー 22 例および自家末梢血幹細胞移植患者 7 例を対象に、末梢血幹細胞採取前および採取中に 24 時間心電図を記録し、SDNN、r-MSSD、TF、HF、LF のすべての指標が有意に低下した ($p < 0.01$)。SDNN、TF、LF の有意な変化はアフエレーシス後 6~8 時間持続した。特に、TF と LF は症候性低血圧を起こしたドナーでは、有さないドナーに比し有意に低下していた。心拍変動解析は、末梢血幹細胞採取時の有害事象を予測しうる指標となる可能性が示唆され、健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取の安全性の向上が期待できる。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

① Nakane T, Nakamae H, Koh H, Nakamae M, Aimoto R, Terada Y, Koh KR, Yamane T, Hino M. Heart rate variability during and after peripheral blood stem cell leukapheresis in autologous transplant patients and allogeneic transplant donors. Int J

Hematol. 2010;91:478-484. (査読あり)

② Nakane T, Nakamae H, Mori T, Yamaguchi H, Kobayashi Y, Amimoto M, Sakamoto E, Terada Y, Nakamae M, Koh KR, Yamane T, Yoshiyama M, Hino M. Cardiac and autonomic nerve function after reduced-intensity stem cell transplantation for hematologic malignancy in patients with pre-transplant cardiac dysfunction. Ann Hematol. 2009;88:871-879. (査読あり)

③ Nishiguchi T, Mochizuki K, Shakudo M, Takeshita T, Hino M, Inoue Y. CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation. Am J Roentgenol. 2009;192:1003-1011. (査読あり)

④ Terada Y, Nakamae H, Aimoto R, Kanashima H, Sakamoto E, Aimoto M, Inoue E, Koh H, Nakane T, Takeoka Y, Ohsawa M, Koh KR, Yamane T, Nakao Y, Ohta K, Mugitani A, Teshima H, Hino M. Impact of relative dose intensity (RDI) in CHOP combined with rituximab (R-CHOP) on survival in diffuse large B-cell lymphoma. J Exp Clin Cancer Res. 2009;28:116. (査読あり)

⑤ Ohta K, Nishiki-Kosaka S, Nakao Y, Kumura T, Hagihara K, Sakamoto E, Okamoto S, Hirose A, Aoyama Y, Yamamura R, Hayashi Y, Umemoto Y, Terada Y, Takeoka Y, Nakane T, Koh H, Hino M. Efficacy and safety of intravenous itraconazole as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with hematological malignancies in Japan. Int J Hematol. 2009;89:649-655. (査読あり)

⑥ Nakane T, Nakamae H, Kamoi H, Koh H, Takeoka Y, Sakamoto E, Kanashima H, Nakamae M, Ohta K, Terada Y, Koh KR, Yamane T, Hino M. Prognostic value of serum surfactant protein D level prior to transplant for the development of bronchiolitis obliterans syndrome and idiopathic pneumonia syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008;42:43-49. (査読あり)

[学会発表] (計7件)

① 中根孝彦、中前博久、康 秀男、中前美佳、林 良樹、西本光孝、吉村卓朗、井上恵里、井上敦司、相本 蘭、相本瑞樹、寺田芳樹、高 起良、山根孝久、日野雅之 シクロスポリン (CsA) + 短期メソトレキセート (sMTX) を GVHD 予防とした非 T 細胞除去・非 TBI 下での骨髄非破壊的非血縁者間同種骨

髄移植 (u-RIST) の検討. 第 32 回日本造血細胞移植学会、浜松、2010 年 2 月 19 日～20 日

② 林 良樹、中根孝彦、中前博久、康 秀男、中前美佳、西本光孝、吉村卓朗、井上恵里、井上敦司、相本 蘭、相本瑞樹、寺田芳樹、高 起良、山根孝久、日野雅之 Ara-C+CY+TBI を前処置とした非血縁臍帯血移植の予後因子の当科での検討. 第 32 回日本造血細胞移植学会、浜松、2010 年 2 月 19 日～20 日

③ 日野雅之 非血縁者間末梢血幹細胞移植 第 31 回日本アフェレーシス学会 2009 年 10 月 1 日 札幌

④ 中前博久 あなたならどうする造血幹細胞移植～HLA 適合血縁者が得られない時～ 第 92 回近畿血液学地方会 京都、2009 年 12 月 12 日

⑤ 日野雅之 非血縁者間骨髄非破壊的同種骨髄・末梢血造血幹細胞移植の現状 合同シンポジウム「非血縁 PBSCT に向けて」骨髄移植推進財団 (JMDP) における取組の現状と将来展望. 第 31 回日本造血細胞移植学会、札幌、2009 年 2 月 5 日～6 日

⑥ 中根孝彦、武岡康信、中前博久、相本瑞樹、康 秀男、百瀬 大、岡本秀一郎、和田恵里、守口 蘭、梅本由香里、寺田芳樹、高起良、山根孝久、日野雅之 急性 GVHD に対する初期治療としてのステロイドおよびミコフェノール酸モフェチル (MMF) 併用療法の安全性および有効性に関する検討. 第 31 回日本造血細胞移植学会、札幌、2009 年 2 月 5 日～6 日

⑦ 中根孝彦、中前博久、相本瑞樹、阪本親彦、赤澤結貴、和田恵里、康 秀男、武岡康信、寺田芳樹、高 起良、山根孝久、日野雅之 心機能低下 5 症例に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植 (RIST) 後の心機能および自律神経機能の解析. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会 大阪、2008 年 2 月 29 日～3 月 1 日

[その他]
ホームページ等

<http://medwebsv.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/index.html>

6. 研究組織
(1) 研究代表者

日野 雅之 (HINO MASAYUKI)

大阪市立大学大学院・医学研究科・教授
研究者番号：50244637

(2) 研究分担者

中前 博久 (NAKAMAE HIROHISA)
大阪市立大学大学院・医学研究科・講師
研究者番号：30364003

高 起良 (KOH KI-RYANG)
大阪市立大学大学院・医学研究科・講師
研究者番号：10315997

(3) 連携研究者

なし